

Translation of Specification of
WO 99/17753 (PCT/JP98/04499)
Fast-dissolving Film Preparation

Translated from Japanese by

JIS, Inc.
P.O. 9173, Austin, TX 78766

SPECIFICATION

Fast-dissolving Film Preparation

Field of art

The present invention relates to a film preparation (film-like pharmaceutical) that rapidly dissolves in the oral cavity. More specifically, it relates to a fast-dissolving film preparation that contains sugar in the base and is for oral administration, the objective of which is to cause the drug to be absorbed mainly in the digestive tract by rapidly dissolving in the oral cavity.

Prior art

At present, non-coated tablets, coated tablets, capsules, powders, granules, pills, and liquids are available on the market as pharmaceuticals that are administered orally. In addition, as preparation forms suitable for oral use, there are buccal tablets and mucosa-adhering film preparations, but these involve absorption of the pharmaceutical through the oral-cavity mucosa or are intended for the treatment of diseases inside the oral cavity, and are not the usual preparations intended for absorption of the drug by the digestive tract. They are mostly designed to release the drug continuously, and no rapid-dissolving examples are known.

Although preparations that are marketed as simple film-like, tape-like, or sheet-like pharmaceutical but do not adhere to the mucosa of the oral cavity are not to be found, there are known from the literature (patents) (A) medicines, confections and other foods, cosmetics materials and analogous sheet-like administration forms comprised of 20-60 wt% of at least one kind of film-forming agent, 2-40 wt% of at least one kind of gel-forming agent, 0.1-35 wt% of at least one kind of active substance (drug), and also less than 40 wt% of at least one kind of inert filler, which decompose rapidly in water and are administered or placed in the mouth (Japanese Patent Application Kokai Publication Hei 7-100186) and (B) tapes that have a tensile strength of at least 200 psi (approximately 14 kg/cm²), contain a pharmaceutical in the amount of 0.01-2 mg/mm³, and have optimal solubility with respect to the pharmaceutical and have a composition comprising approximately 10-40 wt% of a physiologically acceptable thermoplastic polymer,

approximately 15-50 wt% of a polysaccharide, approximately 5-40 wt% of a physiologically acceptable plasticizer, and approximately 0-20 wt% of a physiologically acceptable humectant (Japanese Patent Application Kokai Publication Hei 5-220203). There is also known (C) a sheet-like solid pharmaceutical composition characterized in that a solution or suspension that contains a substance having physiological activity at minute amounts is printed, coated, sprayed, or poured on a pharmaceutically acceptable sheet-like support (Japanese Patent Application Kokai Publication Hei 5-124954).

However, in the case of above-mentioned invention (A), it is stated that "the objective of this invention is to provide a sheet-like, individually formulated administration form that decomposes rapidly in water" (page 8, right-hand column, section [0028]), but the means by which it is made to dissolve rapidly is not stated at all. A medication is obtained in Practical Example 2, but it is simply stated that "it decomposes in the mouth" (page 10, left column, section [0064]) and the details are unclear as to how long it takes to decompose. Also, in this Practical Example 2 the materials are heated to 80°C at the time of preparation, and therefore the cooling after mixing takes a considerable amount of time, which is disadvantageous for the manufacturing process. In invention (B) above, sorbitol (humectant) is used as something helpful in increasing the rate of disintegration and dissolution of the tape. However, it is stated that "a disintegrator, for example, croscarmellose sodium type A, can be used in an amount not exceeding approximately 10 wt% to further aid dissolution." It appears that this is because the disintegration rate is sometimes insufficient with sorbitol alone. Moreover, in this invention, the pharmaceutical tape is placed in a dispenser, so it must have a constant tensile strength, and control of that is necessary during manufacture, which is indeed a negative in terms of efficiency in manufacturing. Also, invention (C) above uses a substance that exhibits physiological activity in minute amounts (e.g., 0.02 mg of drug per unit in the case of mestranol). Since such a minute amount of drug suffices, the drug solution or suspension is printed, coated, sprayed, or poured on a sheet-like substrate, but this is laborious and not economical. Figure 1 of the specification of that invention shows not only slitting but even punching with a punch, and the process is complicated.

The objective of this invention is to provide, economically, a film preparation without the drawbacks seen in the known film preparations mentioned above, that is, one that dissolves rapidly, can be manufactured simply, and is obtained economically.

is one or more of polyvinylpyrrolidone and hydroxypropylmethylcellulose and also another edible polymeric substance, and the sugar is a starch syrup; and

(11) the rapid-dissolving film preparation of (10) wherein the compound whose absorption in the body is accelerated by forming a solid solution is nilvadipine, the other edible polymeric substance is hydroxypropylcellulose, and the starch syrup is reducing maltose starch syrup.

As is clear from the above, the film preparation of this invention, as a drug form that can substitute for tablets, is characterized by the facts that it dissolves rapidly in the oral cavity and can be taken without water.

This invention will now be explained in detail. This invention is a rapid-dissolving film preparation with the drug contained by a film base consisting of an edible polymeric substance, for example, a monosaccharide, a sugar alcohol, or an oligosaccharide such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxyethylcellulose, or ethylcellulose, and it is a preparation that is easy to manufacture and does not have the above-mentioned drawbacks of the past.

Brief Description of the Figure

Figure 1 is a graph that shows the percent elution of the rapid-dissolving film preparation of this invention.

Optimal Mode of Practicing This Invention

As the sugar used in this invention, sugar alcohols such as erythritol, pentitol, and hexitol, monosaccharides (aldose, ketose), and oligosaccharides can be mentioned. Specifically, xylitol, mannitol, D-sorbitol and reducing maltose starch syrup can be mentioned as sugar alcohols; glucose and fructose as monosaccharides; maltose, lactose, and sucrose as oligosaccharides; and starch syrups as monosaccharides and oligosaccharides. Reducing maltose starch syrup is especially idea. The amount of sugar compounded is 1-50 wt%, preferably 5-50 wt%. If less than 1%, the dissolution rate will be insufficient, and if over 50%, the dissolution rate will be fast, but problems such as shape retention of the product will arise. Most sugars are sweet and are convenient for film preparations that are soluble in the mouth. Moreover, many of them, like starch syrups, act as plasticizers, so when these are used, there is no particular need to use a plasticizer.

Of course, a plasticizer may be added if desired. Also, when sorbitol is used as the sugar, the sorbitol will sometimes be detected as fine crystals on the film surface, but this has no effect at all on drug efficacy, etc.

The edible polymeric substance that is an ingredient of the film base of this invention is not particularly limited as long as it has the ability to form a film and is edible. Examples include synthetic polymeric substances such as polyvinylpyrrolidone (hereinafter called PVP), carboxy-vinyl polymer (hereinafter called CVP), polyvinyl alcohol (hereinafter called PVA), etc.; cellulose derivatives such as hydroxypropylmethylcellulose (hereinafter called HPMC), hydroxypropylcellulose (hereinafter called HPC), hydroxyethylcellulose (hereinafter called HEC), methylcellulose (hereinafter called MC), and ethylcellulose (hereinafter called EC); and polymeric substances obtained from natural substances such as sodium alginate, dextran, casein, and Pullulan can be mentioned. PVP and HPC are especially preferred. These substances can be used individually, or two or more can be used combined.

The amount of edible polymeric substance compounded is 20-90 wt%, ideally 25-80 wt%, of the total.

As film base ingredients of the film preparation of this invention, in addition to the above-mentioned substances, fragrances, dyes, preservatives, antioxidants, stabilizers, surfactants, and plasticizers may be appropriately used, as desired.

The drug used in this invention is not particularly limited as long as it can be administered orally. To mention specific examples, calcium channel antagonists such as nilvadipine and nicardipine; β_2 -stimulators such as procaterol hydrochloride and fenoterol hydrochloride; oral medications for diabetes such as glibenclamide; hypnotics such as brotizolam and triazolam; β -blockers such as arotinolol hydrochloride and carteolol hydrochloride; coronary artery medications such as nicorandil; anesthetics such as dibucaine hydrochloride; nonsteroidal anti-inflammatories such as diclofenac sodium and indomethacin; and sedatives such as diphenhydramine hydrochloride and scopolamine hydrobromide.

The drug used in this invention is ideally one that is not bitter, but even a bitter drug can be used in this invention by masking, for example, by microencapsulation. The amount of drug compounded will differ depending on the nature of the drug and so on, but is usually 1-50 wt%.

The rapid-dissolving film preparation of this invention is produced, for example, by the following method.

Specified amounts of the edible polymeric substance, sugar, and drug are dissolved in a solvent that dissolves those substances, for example, ethanol, and a suitable amount of that solution is spread and dried on a release film to obtain a film, which is cut to the desired size and packaged air-tightly, if necessary, to give the final product. Solution of the drug can be hastened by heating to a temperature of about 50-60°C when preparing the solution. If bubbles occur in the solution during preparation, the solution should be allowed to stand overnight or subjected to vacuum defoaming. The solvent used when preparing the solution is not limited as long as the various ingredients will dissolve, and a single solvent may be used, or a combination of solvents may be used. Specifically, ethanol and a mixture of ethanol and water can be mentioned.

In the case of this invention, it was found that the absorption of certain kinds of drugs in the body is accelerated when a specific edible polymeric substance is used. That is, it was ascertained that the absorption of the drug nilvadipine in the body was accelerated when polyvinylpyrrolidone and/or hydroxypropylmethylcellulose was used as the edible polymeric substance. It appears that this is due to nilvadipine forming a good solid solution with these substances. In this case, although a film preparation can be produced with just polyvinylpyrrolidone and/or hydroxypropylmethylcellulose as the edible polymeric substance, a better film preparation can be obtained by using another edible polymeric substance. For example, hydroxypropylcellulose is ideally used in the case of nilvadipine.

As specific examples of drugs other than nilvadipine that form solid solutions with edible polymeric substances, nifedipine, phenytoin, chloramphenicol, griseofulvin, and sulfamethizole can be mentioned.

Practical examples

This invention will now be explained concretely with practical examples. The invention is not limited to these examples.

Practical Example 1

4.0 parts by weight of nilvadipine, 76.0 parts by weight of HPC, and 20.0 parts by weight of reducing maltose starch syrup were added to a suitable amount of ethanol and dissolved with agitation. This was spread and dried on a polyester release film to manufacture a film approxi-

Table 4

Ingredients	Practical Examples	
	22	23*
Nilvadipine	4.0	4.0
PVP	76.0	20.0
EC	—	56.0
Reducing maltose starch syrup	20.0	20.0
Total	100.0	100.0

*Ethanol:purified water = 3:1

Practical Example 24

4.0 parts by weight of nilvadipine, 6.0 parts by weight of HPMC, and 20.0 parts by weight of reducing maltose starch syrup were added to a suitable amount of a mixture of ethanol and purified water and dissolved with agitation. This was spread and dried on a polyester release film to produce a film approximately 250 μ m thick. The film obtained was cut into squares 16 mm on each side to obtain a film preparation that rapidly dissolves in the oral cavity.

Practical Examples 25-28

Rapid-dissolving film preparations were obtained as in Practical Example 24 with the formulations shown in Table 5.

Table 5

Ingredients	Practical Examples			
	25	26	27	28*
Nilvadipine	4.0	4.0	4.0	4.0
HPC	—	56.0	—	—
PVP	20.0	—	—	—
HPMC	—	20.0	20.0	20.0
MC	56.0	—	56.0	—
EC	—	—	—	56.0
Reducing maltose starch syrup	20.0	20.0	20.0	20.0
Total	100.0	100.0	100.0	100.0

*Ethanol:purified water = 3:1

Practical Example 29

4.0 parts by weight, 38.0 parts by weight of PVP, 38.0 parts by weight of HPMC, and 20.0 parts by weight of reducing maltose starch syrup were added to a suitable amount of a mixture of ethanol and purified water (2:1) and dissolved with agitation. This was spread and



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 9/70</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/17753</p> <p>(43) 国際公開日 1999年4月15日(15.04.99)</p>												
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04499</p> <p>(22) 国際出願日 1998年10月6日(06.10.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/275967 1997年10月8日(08.10.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 救急薬品工業株式会社 (KYUKYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町四丁目2番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 栗村 努(AWAMURA, Tsutomu)[JP/JP] 古沢和義(FURUSAWA, Kazuyoshi)[JP/JP] 沢井義弘(SAWAI, Yoshihiro)[JP/JP] 〒939-0351 富山県射水郡小杉町戸破後宝1203-1 救急薬品工業株式会社内 Toyama, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 大多和明敏, 外(OHTAWA, Akitoshi et al.) 〒105-0003 東京都港区西新橋二丁目3番2号 ニュー栄和ビルディング Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>												
<p>(54)Title: RAPIDLY SOLUBLE FILMY PREPARATION</p> <p>(54)発明の名称 速溶性フィルム製剤</p> <p>(57) Abstract A rapidly soluble filmy preparation mainly comprising a drug, an edible and readily soluble high-molecular substance and a sugar and being rapidly soluble in the oral cavity.</p> <div data-bbox="987 1129 1383 1837"> <p>a 10分における溶出率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Sample</th> <th>Elution Rate (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>c</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>d</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>e</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>f</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>g</td> <td>65</td> </tr> </tbody> </table> <p>a ... ELUTION RATE AFTER 10 MINUTES d ... EX. 18 b ... ELUTION RATE (%) e ... EX. 19 c ... COMP. EX. 3 f ... EX. 20 g ... EX. 21</p> </div>			Sample	Elution Rate (%)	c	42	d	58	e	75	f	58	g	65
Sample	Elution Rate (%)													
c	42													
d	58													
e	75													
f	58													
g	65													

(57)要約

この発明は、薬物、可食性かつ易溶性の高分子物質及び糖類を主成分とし、口腔で速やかに溶解する経口投与用の速溶性フィルム製剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BEE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BEE	ブルキナ・ファソ	CN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BEE	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MC	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	HR	クロアチア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IN	インド	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KR	韓国	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RU	ロシア		
DK	デンマーク			SD	スーダン		
EE	エストニア			SE	スウェーデン		

明 細 書

速溶性フィルム製剤

技術分野

本発明は口腔内において速やかに溶解するフィルム製剤（フィルム状薬剤）に関する。更に詳しくは、口腔内において速やかに溶解することにより、主に消化器官より薬物を吸収せしめることを目的とした経口投与用の、糖類を基剤中に含有する速溶性フィルム製剤に関する。

背景技術

現在経口的に投与される薬剤としては裸錠剤、被覆錠剤、カプセル、散剤、顆粒剤、ピル、水薬（液剤）などが市場に出されている。そして経口内適用製剤としてはパッカル錠、粘膜貼付フィルム剤などがあるが、これらは口腔内粘膜を通して薬剤を吸収せしめるもの又は口腔内の疾患の治療を目的とするものであって、通常の消化管よりの薬物吸収を目的としたものではない。これらのものは薬物を持続的に放出せしめるように工夫されたものが殆どで、速溶性のものは知られていない。

口腔内粘膜付着性でなく、単なるフィルム状、テープ状或いはシート状の薬剤として市販されているものは見当たらないが、文献（特許）上でみると、（A）20～60重量%の少なくとも1種のフィルム形成剤と、2～40重量%の少なくとも1種のゲル形成剤と、0.1～35重量%の少なくとも1種の活性物質（薬物）と、更に40重量%未満の少なくとも1種の不活性充填剤からなる水中で急激に分解する経口投与又は取り入れを行う医薬、菓子、その他の食料、化粧品およびそれらの類似のシート状の投与形成物（特開平7-100186号）や、（B）少なく

とも 200 psi (約 14 kg/cm²) の引張強度、0.01~2 mg の薬剤/mm³ 及び薬剤に対して最適の溶解度を有し、約 10~40 重量%の生理学的に許容され得る熱可塑性重合体、約 15~50 重量%の多糖類、約 5~40 重量%の生理学的に許容され得る可塑剤、及び約 0~20 重量%の生理学的に許容され得る湿潤剤を含む組成を有するテープ (特開平 5-220203 号) などが知られている。更に、(C) 薬学的に許容し得るシート状担体に、微量で生理活性作用を有する物質を含有する溶液または懸濁液を印刷、塗布、噴霧又は注入してなることを特徴とするシート状固形薬剤組成物 (特開平 5-124954 号) も知られている。

しかしながら前記発明 (A) においては「水の中で迅速に分解する、シート状の個々に処方された、投与形成物を提供することが本発明の目的である。」と記載されている (公報第 8 頁、右欄 [0028]) が、どのような工夫によって迅速に分解するようにしたのか何の記載もない。実施例 2 で医薬品を得ているが、単に「口中で分解する」 (公報第 10 頁、左欄 [0064]) とあるのみでどの程度の時間で分解するのか詳細不明である。そしてこの実施例 2 では調製時 80℃まで加熱しており、そのため、混合後の冷却などのかなりの時間がかかり、製造工程上不利である。又前記発明 (B) においては、テープの崩壊及び溶解の速度を高めるのに役立つものとしてソルビトール (湿潤剤) が用いられている。しかし、「更に溶解を助けるために、崩壊剤例えばクロスカメロース Na タイプ A を約 10 重量%を越えない量で使用する事ができる。」とあり、これは、ソルビトールのみでは崩壊速度が不十分な場合があるためと思われる。更にこの発明では、薬剤テープをディスペンサーにかけるため、一定の引張強度を有することが必要であり、製造時そのコ

ントロールが必要であって、実際に生産に当って効率上マイナスである。更に前記発明（C）においては微量で生理活性作用を示す物質（薬物：例えばメストラノールの場合1単位あたり0.02mg）について利用するものであり、薬物がこのように微量で済むため、シート状担体に薬物溶液あるいは懸濁液を印刷、塗布、噴霧又は注入しているが、手間がかかり経済的でない。そして、公報明細書図1にあるものなどは、スリットのみならず、打ち抜きパンチで打ち抜きまで入れており、工程が複雑になる。

本発明は、上述の公知フィルム製剤に見られる欠点のない即ち、迅速に溶解し、又簡単に製造でき、かつ経済的に得られるフィルム製剤を経済的に提供することを目的とするものである。

発明の開示

本発明者等は、単品の添加によって、十分な速溶性を有するフィルム剤を簡単な工程で収得すべく種々検討した結果、薬物、可食性高分子物質及び単糖類、糖アルコール又はオリゴ糖類を組み合わせ使用することにより、上記の問題点が解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、（1）薬物、可食性高分子物質及び糖類を主成分とする速溶性フィルム製剤、（2）薬物が0.01～50重量%、可食性高分子物質が20～90重量%、糖類が1～50重量%である（1）記載の速溶性フィルム製剤、（3）薬物が固溶体とすることにより体内吸収が促進される化合物である（1）記載の速溶性フィルム製剤、（4）固溶体とすることにより体内吸収が促進される化合物がニルバジピンである（3）記載の速溶性フィルム製剤、（5）可食性高分子物質が合成

高分子物質、セルロース誘導体及び天然高分子物質からなる群から選ばれるものである(1)記載の速溶性フィルム製剤、(6)可食性高分子物質がポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース及びエチルセルロースからなる群から選ばれる少なくとも1つである(1)又は(5)記載の速溶性フィルム製剤、(7)糖類が単糖類、糖アルコール類及びオリゴ糖類からなる群から選ばれるものである(1)又は(2)記載の速溶性フィルム製剤、(8)オリゴ糖類が水飴類である(7)記載のフィルム製剤、(9)水飴類が還元麦芽糖水飴である(8)記載の速溶性フィルム製剤、(10)薬物が固溶体とすることにより体内吸収が促進される化合物であり、可食性高分子物質がポリビニルピロリドン及びヒドロキシプロピルメチルセルロースの1つまたはそれ以上ならびに他の可食性高分子物質であり、糖類が水飴類である(1)記載の速溶性フィルム製剤、(11)固溶体とすることにより体内吸収が促進される化合物がニルバジピンであり、他の可食性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロースであり、水飴類が、還元麦芽糖水飴である(10)記載の速溶性フィルム製剤、に関する。

上記から明らかなように本発明フィルム製剤は、錠剤に代りうる剤型として、口腔内で速やかに溶解し、水なしで服用できることを特徴とするものである。

以下本発明を詳細に説明する。本発明は可食性高分子物質、例えば、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロースなどと単糖類、糖アルコール又はオリゴ糖類とからなるフィルム基剤に薬物を含有せしめた速溶性フィルム製剤であり、

製造が容易であって従来の前記の如き欠点のない製剤である。

図面の簡単な説明

第1図は本発明の速溶性フィルム製剤の溶出率を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

本発明で使用する糖類としては、エリトリトール、ペンチトール、ヘキシトールなどの糖アルコール、単糖類（アルドース、ケトース）、オリゴ糖類等を挙げることができる。具体的には、糖アルコールとして、キシリトール、マンニトール、D-ソルビトールや還元麦芽糖水飴、単糖類として、グルコース、フルクトース、オリゴ糖類としては、マルトース、ラクトース、スクロース、単糖類・オリゴ糖類としては、水飴などを挙げることができる。そして特に還元麦芽糖水飴が好適である。糖類の配合量は1～50重量%好ましくは5～50重量%である。1%以下であると溶解速度が不十分であり、50%以上になると、溶解速度は速くなるが、製品の保型性などで問題が出てくる。なお、糖類は甘味を有するものが多く、口中溶解性フィルム剤にとって都合がよい。更に水飴などのように可塑剤の役目も果たすものが多いので、それらを使用する場合は殊更可塑剤を用いる必要もない。無論所望により可塑剤を加えることは差支えない。なお、糖類としてソルビトールを用いた場合、フィルム表面にソルビトールが微結晶として析出することがあるが、薬効その他に全く影響はない。

本発明のフィルム基剤の成分である可食性高分子物質としては、フィルム形成能を有し、可食性であれば特に制限はなく、合成高分子物質、例えば、ポリビニルピロリドン（以下“PVP”と記す）、カルボキシ

ビニルポリマー（以下“CVP”と記す）、ポリビニルアルコール（以下“PVA”と記す）など、セルロース誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下“HPMC”と記す）、ヒドロキシプロピルセルロース（以下“HPC”と記す）、ヒドロキシエチルセルロース（以下“HEC”と記す）、メチルセルロース（以下“MC”と記す）、エチルセルロース（以下“EC”と記す）など、天然物より得られる高分子物質、例えばアルギン酸ソーダ、デキストラン、カゼイン、プルランなど等を挙げることが出来る。特に好ましいのはPVP、HPCである。これらの物質は単独で或いは2種以上の組み合わせで使うことができる。

可食性高分子物質の配合量は全体で20～90重量%、好適には25～80重量%である。

本発明の速溶性フィルム製剤については、フィルム基剤成分として上記の物質以外に、所望により香料、色素類、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、界面活性剤、可塑剤等を適宜使用して差支えない。

本発明で用いられる薬物としては、経口投与できるものであれば特に制限はない。具体的に挙げるならば、例えばニルバジピン、ニカルジピンの如きカルシウム拮抗剤、例えば塩酸プロカテロール、臭化水素酸フェノテロールの如き β 2-刺激剤、例えばグリベンクラミドの如き経口糖尿病治療剤、例えばプロチゾラム、トリアゾラムの如き睡眠薬、例えば塩酸アロチノロール、塩酸カルテオロールの如き β -遮断薬、例えばニコランジルの如き冠状血管治療剤、例えば塩酸ジブカインの如き麻酔薬、例えばジクロフェナクナトリウム、インドメタシンの如き非ステロイド性抗炎症剤、例えば塩酸ジフェンヒドラミン、臭化水素酸スコポラミンの如き鎮静剤などである。

本発明で用いられる薬物は苦味のないものが好適ではあるが、苦味のあるものであっても、マスキング例えばマイクロカプセル化などによって本発明において使用できる。薬物の配合量としては薬物の性質などによっても異なるが、通常1～50重量%である。

本発明の速溶性フィルム製剤は、例えば以下の方法によって製造される。

所定量の可食性高分子物質、糖類及び薬物をそれら物質可溶性の溶媒、例えばエタノールに溶解し、その溶液を剥離フィルム上に適当量展延乾燥してフィルムを得、それを所望の大きさに裁断し、必要により密封包装し、製品とする。なお、溶液調製時50～60℃程度に加温することによって、薬物の溶解を早めることが出来る。又調製時溶液中に泡が発生した場合は、一夜放置とか真空脱泡を行うと良い。溶液調製に当って用いられる溶媒としては、各配合成分が溶解するものであれば制限はなく、又単一溶媒を用いても、組み合わせ溶媒を用いても差支えない。具体的にはエタノール、エタノールと水の混合物などを挙げることが出来る。

なお、本発明において、或る種の薬物は、特定の可食性高分子物質を用いた場合、薬物の体内吸収が促進されることが判った。即ち、例えば薬物がニルバジピンの場合、可食性高分子物質として、ポリビニルピロリドン及び／又はヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いると、体内吸収が促進されることが判明した。これはニルバジピンがこれら物質と良好な固溶体を形成することによるものと考えられる。この場合、可食性高分子物質としてポリビニルピロリドン及び／又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのみでもフィルム製剤はできるが、その他の可食性高分子物質を使用することによりよりよいフィルム製剤を得ることが

できる。例えばニルバジピンの場合、ヒドロキシプロピルセルロースが好適に用いられる。

可食性高分子物質と固溶体を形成する薬物としては、具体的にはニルバジピンの他に例えば、ニフェジピン、フェニトイン、クロラムフェニコール、グリセオフルビン、スルファメチゾールなどを挙げることができる。

実施例

以下に実施例により本発明を具体的に説明する。本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

適量のエタノールにニルバジピン 4.0 重量部、HPC 76.0 重量部、及び還元麦芽糖水飴 20.0 重量部を加えて攪拌溶解し、これをポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約 250 μ m のフィルムを製造した。得られたフィルムを一辺 16 mm の正方形に裁断し、口腔内速溶性フィルム製剤を得た。

実施例 2

適量のエタノールにニルバジピン 4.0 重量部、HPC 72.0 重量部、PVP 4.0 重量部及び還元麦芽糖水飴 20.0 重量部を加えて攪拌溶解し、これをポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約 250 μ m のフィルムを製造した。得られたフィルムを一辺 16 mm の正方形に裁断し、口腔内速溶性フィルム製剤を得た。

実施例 3～6

第 1 表の処方で、実施例 2 と同様にして速溶性フィルム製剤を得た。

第1表

成 分 名	実 施 例			
	3	4	5	6
ニルバジピン	4.0	4.0	4.0	4.0
H P C	64.0	56.0	51.0	46.0
P V P	12.0	20.0	20.0	20.0
還元麦芽糖水飴	20.0	20.0	25.0	30.0
合 計	100.0	100.0	100.0	100.0

実施例7

適量のエタノールにニルバジピン4.0重量部、H P C 72.0重量部、H P M C 4.0重量部及び還元麦芽糖水飴20.0重量部を加えて攪拌溶解し、これをポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約250 μ mのフィルムを製造した。得られたフィルムを一辺16mmの正方形に裁断し、口腔内速溶性フィルム製剤を得た。

実施例8～14

第2表の処方で、実施例7と同様にして速溶性フィルム製剤を得た。

第 2 表

成分名	実 施 例						
	8	9	10	11	12	13	14
ニルバジピン	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
H P C	64.0	56.0	51.0	46.0	56.0	56.0	56.0
H P M C	12.0	20.0	20.0	20.0	—	—	—
M C	—	—	—	—	20.0	—	—
E C	—	—	—	—	—	20.0	—
H E C	—	—	—	—	—	—	20.0
還元麦芽糖水飴	20.0	20.0	25.0	30.0	20.0	20.0	20.0
合 計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

実施例 1 5

適量のエタノールに塩化ニカルジピン 20.0 重量部、H P C 40.0 重量部、P V P 20.0 重量部及び還元麦芽糖水飴 20.0 重量部を加えて攪拌溶解し、これをポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約 250 μ m のフィルムを製造した。得られたフィルムを一辺 16 mm の正方形に裁断し、口腔内速溶性フィルム製剤を得た。

実施例 1 6 ~ 2 1

第 3 表の処方で、実施例 1 5 と同様にして速溶性フィルム製剤を得た。

第3表

成分名	実施例					
	16	17	18	19	20	21
臭化水素酸フェノテロール	5.0	4.0	—	—	—	—
インドメタシン	—	—	2.0	2.0	2.0	2.0
HPC	55.0	56.0	78.0	58.0	78.0	58.0
PVP	20.0	20.0	—	—	—	20.0
還元麦芽糖水飴	20.0	—	20.0	40.0	—	20.0
D-ソルビトール	—	20.0	—	—	20.0	—
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

実施例22、23

第4表の処方で、実施例7と同様にして速溶性フィルム製剤を得た。

第4表

成分名	実施例	
	22	23*
ニルバジピン	4.0	4.0
PVP	76.0	20.0
EC	—	56.0
還元麦芽糖水飴	20.0	20.0
合計	100.0	100.0

(*エタノール：精製水＝3：1)

実施例 2 4

適量のエタノールと精製水の混合物（2：1）にニルバジピン 4.0 重量部、HPMC 6.0 重量部及び還元麦芽糖水飴 20.0 重量部を加えて攪拌溶解し、これをポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約 250 μ m のフィルムを製造した。得られたフィルムを一辺 16 mm の正方形に裁断し、口腔内速溶性フィルム製剤を得た。

実施例 2 5 ～ 2 8

第 5 表の処方で、実施例 2 4 と同様にして速溶性フィルム製剤を得た。

第 5 表

成 分 名	実 施 例			
	25	26	27	28*
ニルバジピン	4.0	4.0	4.0	4.0
H P C	—	56.0	—	—
P V P	20.0	—	—	—
H P M C	—	20.0	20.0	20.0
M C	56.0	—	56.0	—
E C	—	—	—	56.0
還元麦芽糖水飴	20.0	20.0	20.0	20.0
合 計	100.0	100.0	100.0	100.0

(*エタノール：精製水 = 3：1)

実施例 29

適量のエタノールと精製水の混合物（2：1）にニルバジピン4.0重量部、PVP38.0重量部、HPMC38.0重量部及び還元麦芽糖水飴20.0重量部を加えて攪拌溶解し、これをポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約250 μ mのフィルムを製造した。得られたフィルムを一边16mmの正方形に裁断し、口腔内速溶性フィルム製剤を得た。

実施例 30～32

第6表の処方で、実施例29と同様にして速溶性フィルム製剤を得た。

第6表

成分名	実施例		
	30	31	32*
ニルバジピン	4.0	4.0	4.0
HPC	36.0	—	—
PVP	20.0	20.0	20.0
HPMC	20.0	20.0	20.0
MC	—	36.0	—
EC	—	—	36.0
還元麦芽糖水飴	20.0	20.0	20.0
合計	100.0	100.0	100.0

(*エタノール：精製水=3：1)

比較例 1

適量のエタノールにニルバジピン4.0重量部、HPC76.0重量

部及びPVP20.0重量部を加えて攪拌溶解し、これをポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約250 μ mのフィルムを製造した。得られたフィルムを一辺16mmの正方形に裁断し、口腔内速溶性フィルム製剤を得た。

比較例2

適量のエタノールにインドメタシン2.0重量部及びHPC98.0重量部を加えて攪拌溶解し、これをポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約250 μ mのフィルムを製造した。得られたフィルムを一辺16mmの正方形に裁断し、口腔内速溶性フィルム製剤を得た。

(溶出試験)

試験方法

100mlのトールビーカーに精製水100mlを入れ、スターラーで攪拌(100rpm)する。円筒形のステンレス製バスケットに資料(16mm \times 16mm)1個を入れ、ビーカーの水中に沈めてバスケットを固定する。試験開始一定時間後に500 μ lサンプリングし、HPLCにて定量を行う。結果を第1図に示す。

産業上の利用可能性

本発明のフィルム製剤は製造が極めて容易であり、高い速溶性を有し、極めて実用性が高く、経口投与用フィルム製剤に用いるのに適している。

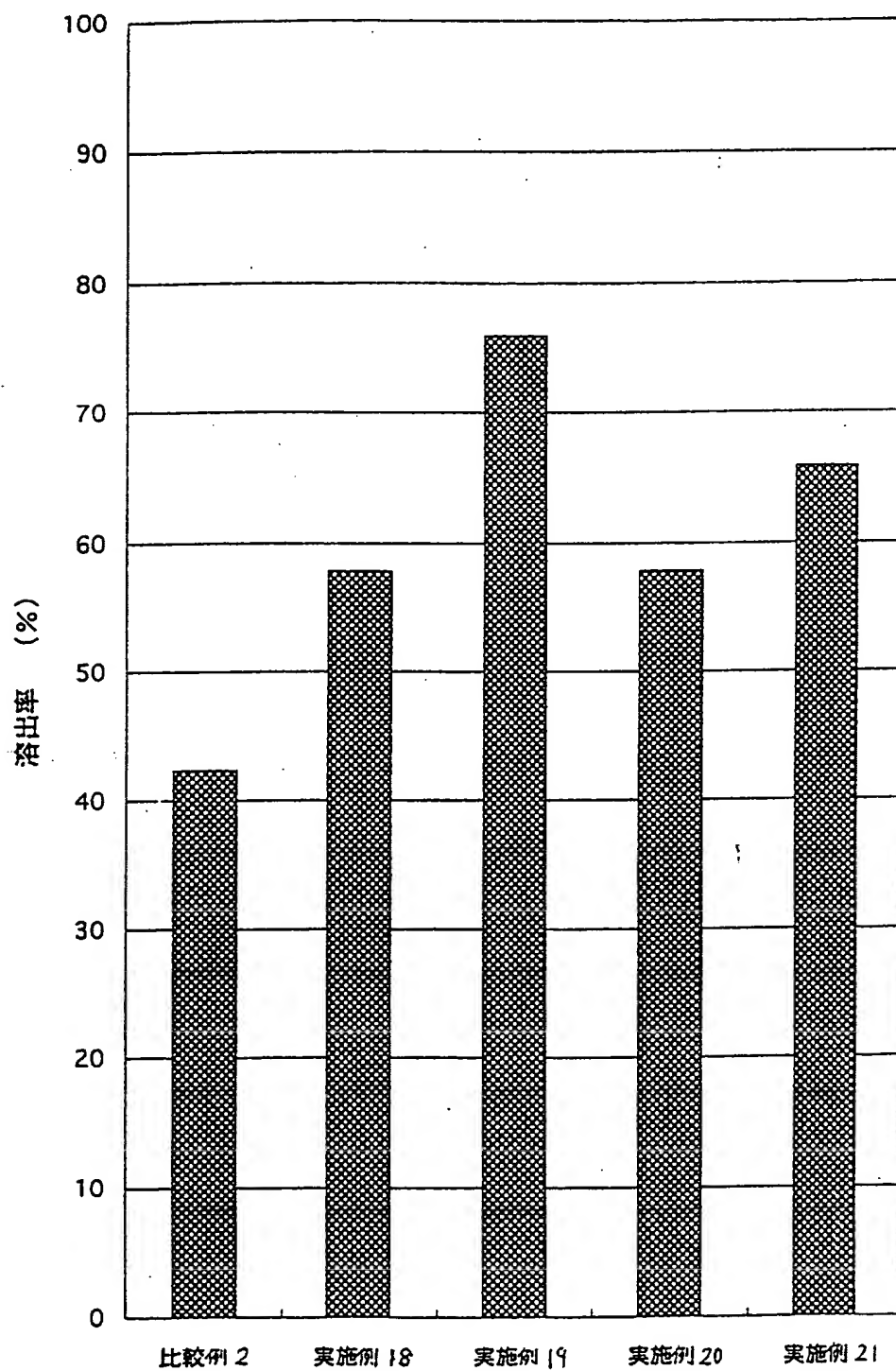
請求の範囲

1. 薬物、可食性高分子物質及び糖類を主成分とする速溶性フィルム製剤。
2. 薬物が0.01～50重量%、可食性高分子物質が20～90重量%、糖類が1～50重量%である請求の範囲第1項記載の速溶性フィルム製剤。
3. 薬物が固溶体とすることにより体内吸収が促進される化合物である請求の範囲第1項記載の速溶性フィルム製剤。
4. 固溶体とすることにより体内吸収が促進される化合物がニルバジピンである請求の範囲第3項記載の速溶性フィルム製剤。
5. 可食性高分子物質が合成高分子物質、セルロース誘導体及び天然高分子物質からなる群から選ばれるものである請求の範囲第1項記載の速溶性フィルム製剤。
6. 可食性高分子物質がポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース及びエチルセルロースからなる群から選ばれる少なくとも1つである請求の範囲第1項又は第5項記載の速溶性フィルム製剤。
7. 糖類が単糖類、糖アルコール類及びオリゴ糖類からなる群から選ばれるものである請求の範囲第1項又は第2項記載の速溶性フィルム製剤。
8. オリゴ糖類が水飴類である請求の範囲第7項記載の速溶性フィルム製剤。
9. 水飴類が還元麦芽糖水飴である請求の範囲第8項記載の速溶性フィルム製剤。

10. 薬物が固溶体とすることにより体内吸収が促進される化合物であり、可食性高分子物質がポリビニルピロリドン及びヒドロキシプロピルメチルセルロースの1つまたはそれ以上ならびに他の可食性高分子物質であり、糖類が水飴類である請求の範囲第1項記載の速溶性フィルム製剤。

11. 固溶体とすることにより体内吸収が促進される化合物がニルバジピンであり、他の可食性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロースであり、水飴類が、還元麦芽糖水飴である請求の範囲第10項記載の速溶性フィルム製剤。

第 1 図
10分における溶出率



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ A61K9/70		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁶ A61K9/70		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1925-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1998 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1996		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), WPI (DIALOG)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 87/02241, A1 (DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH), 23 April, 1987 (23. 04. 87),	1-3, 7
A	Refer to all reference & EP, 219762, A1 & EP, 283474, A1 & US, 4849246, A & JP, 63-501794, A	4-6, 8-11
PX	JP, 10-179045, A (Osaka Kagaku Gokin K.K.), 7 July, 1998 (07. 07. 98), Refer to Examples 3, 4, 5 (Family: none)	1-11
A	JP, 2-182154, A (Tsutomu Yokoi), 16 July, 1990 (16. 07. 90) (Family: none)	1-11
A	JP, 51-29218, A (Schering AG.), 3 December, 1976 (03. 12. 76) & DE, 2432925, A1 & BE, 831024, A & FR, 2276811, A & DE, 2449865, A1 & GB, 1510999, A & DE, 2462756, A1 & US, 4136145, A & US, 4136162, A	1-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 December, 1998 (25. 12. 98)		Date of mailing of the international search report 12 January, 1999 (12. 01. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ A61K9/70		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ A61K9/70		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1925~1996 日本国公開実用新案公報 1971~1996 日本国登録実用新案公報 1994~1998		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CA (STN)、WPI (DIALOG)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 87/02241, A1 (DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH) 23.4月.1987(23.04.87)	1-3, 7
A	全文献参照 & EP, 219762, A1 & EP, 283474, A1 & US, 4849246, A & JP, 63-501794, A	4-6, 8-11
PX	JP, 10-179045, A (大阪化学合金株式会社) 7.7月.1998 (07.07.98) 実施例 3, 4, 5 参照 (ファミリーなし)	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	25.12.98	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 横尾 俊一 電話番号 03-3581-1101 内線 3453
		4C 7822

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 2-182154, A (横井 努) 16.7月.1990 (16.07.90) (ファミリーなし)	1-11
A	J P, 51-29218, A (シェリング・アクチエンゲゼルシャフト) 3.12月.1976 (03.12.76) & DE, 2432925, A1 & BE, 831024, A & FR, 2276811, A & DE, 2449865, A1 & GB, 1510999, A & DE, 2462756, A1 & US, 4136145, A & US, 4136162, A	1-11